






COATING COMPOSITION FOR DRUG RELEASE STENT AND DRUG RELEASE STENT PREPARED USING THE SAME

Patent number: KR2003020476
Publication date: 2003-03-10
Inventor: KANG SEONG GWON (KR); LEE DON HAENG (KR); LEE GYU BAEK (KR)
Applicant: CHUNSUN UNIVERSITY CO LTD (KR);, INHA UNIVERSITY (KR)

Also published as:

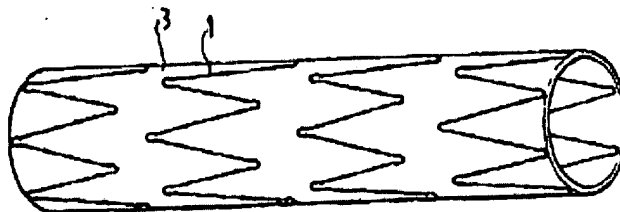
 WO03018083 (A3)
 WO03018083 (A2)
 EP1420837 (A3)
 EP1420837 (A2)
 US2004199247 (A1)

Classification:
- international: A61L29/16
- european: A61L31/10; A61L31/16
Application number: KR20010052406 20010829
Priority number(s): KR20010052406 20010829

[Report a data error here](#)

Abstract not available for KR2003020476
 Abstract of corresponding document: **US2004199247**

Disclosed is a covering composition for a drug-release stent, and a drug-release stent manufactured by using the same. The covering composition includes polyurethane, polyethyleneglycol, a drug, and an organic solvent.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. 7
A61L 29/16

(11) 공개번호 특2003-0020476
(43) 공개일자 2003년03월10일

(21) 출원번호 10-2001-0052406
(22) 출원일자 2001년08월29일

(71) 출원인 학교법인조선대학교
광주 동구 서석동 375번지
학교법인 인하학원
인천 남구 용현3동 253 인하대학교

(72) 발명자 강성권
광주광역시서구풍암동신암마을모아아파트104동1501호
이돈행
인천광역시연수구동춘동삼성아파트1동1206호
이규백
서울특별시성북구돈암동한신아파트115동804호

(74) 대리인 유미특허법인

심사청구 : 있음

(54) 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물 및 이를 사용하여 제조된약물 방출 스텐트

요약

본 발명은 약물 방출 코팅 조성물 및 이를 사용하여 제조된 약물 방출 스텐트에 관한 것으로서, 상기 약물 방출 코팅 조성물은 폴리우레탄, 폴리에틸렌글리콜, 약물 및 유기 용매를 포함한다.

상기 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 이용하여 약물방출 스텐트를 제조하면, 약물 방출 속도를 조절할 수 있고, 면역 반응 등과 같이 균을 투여하는 분야에 사용할 수 있다.

대표도

도 1

색인어
폴리에틸렌글리콜,폴리우레탄,스텐트,약물방출

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 3에 따라 제조된 약물 방출 스텐트의 약물 방출 실험 결과를 나타낸 그래프.

도 2는 본 발명에서 사용한 스텐트의 일 예를 개략적으로 나타낸 도면.

도 3은 본 발명에서 사용한 스텐트 다른 일 예를 개략적으로 나타낸 도면.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

[산업상 이용 분야]

본 발명은 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물 및 이를 사용하여 제조된 약물 방출 스텐트에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 약물 방출 속도를 조절할 수 있고, 면역 반응 등과 같이 균을 투여하는 분야에 적용할 수 있는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물에 관한 것이다.

[종래 기술]

외과적 처치나 이러한 외과적 처치에 관련된 침입성 약제 처치에서, 혈관 또는 관강(lumen)벽 지지물 또는 보강물을 공급하여 재발 협착증을 방지하기 위해 스텐트 장치가 널리 사용되고 있으며, 이밖에도, 치료 촉진 작용 또는 회복 촉진 작용을 위해 식도, 호흡기관, 혈관, 비뇨기관이나 이외에 기타 접근이 어려운 관강에 스텐트 장치를 삽입하거나 팽창시키는 것이 일반적인 치료 형태로 자리잡고 있다.

최근 들어 스텐트를 이용한 치료 형태의 효과를 증진하고자 혈전 용해제나 항증식제 등의 약물을 운반할 수 있는 이식 스텐트를 개발하려는 시도가 이루어지고 있다. 그 예로 미국 특허 제 5,092,877 호에는 약물 방출과 관련하여 피복물과 함께 사용할 수 있는 중합체 물질 스텐트가 기재되어 있고, 또한 국제 특허 공개 WO 96/032907호에는 약물 방출용 피복 스텐트가 기술되어 있다.

이러한 약물을 장기간 전달할 수 있도록, 약물을 스텐트에 코팅하는 방법으로는 먼저 약물을 고분자 용액에 첨가한 후, 얻어진 혼합물로 스텐트를 코팅한 뒤, 용매를 제거하여 생물학적 활성 치료 물질이 함유된 고분자 막이 스텐트 상에 형성되도록 하는 방법이 연구되었다.

그러나 투여되는 약물의 종류나 환자의 상태에 따라 약물 방출을 적당하게 조절할 수 있는 약물 방출 스텐트 또한 생물학적 반응 증강제(OK 432)와 같은 비활성화된 균을 투여하는 면역 반응 요법 등에서는 아직 약물 방출 스텐트에 관한 연구가 이루어지지 않고 있는 실정이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 약물 방출 속도를 적당하게 조절할 수 있는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 비활성화된 균을 투여하는 면역 반응 요법 등에 사용할 수 있는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 사용하여 제조된 약물 방출 스텐트를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 폴리우레탄; 폴리에틸렌글리콜; 약물; 및 유기 용매를 포함하는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 상기 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물로 제조된 금속 와이어로 형성된 원통 형상의 본체; 및 상기 본체에 코팅되고 약물, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리우레탄을 포함하는 코팅 층을 포함하는 약물 방출 스텐트를 제공한다.

이하 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

본 발명은 약물 방출 스텐트를 피복하기 위해 사용되는 코팅 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물은 폴리우레탄, 폴리에틸렌글리콜 및 약물을 포함한다. 본 발명에서 사용된 폴리우레탄은 생체 내에서 분해되지 않는 비분해성 폴리머이고, 폴리에틸렌글리콜은 물 또는 생체 내에서 분해되어 유리되는 폴리머이므로, 본 발명은 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물로 제조된 약물 방출 스텐트를 체내에 삽입할 경우, 폴리에틸렌글리콜이 유리되면서 매트릭스인 폴리우레탄에 구멍을 형성하는 매트릭스형 시스템이다.

일반적으로 사용되는 약물 방출 제어 기술인 매트릭스형 시스템, 방출 제어막형 시스템, 이온 교환형 시스템, 삼투압 이용 시스템과 기타 고도의 방출 제어 기술을 사용한 시스템 중에서, 본 발명의 매트릭스형인 단백질 같은 거대 분자의 방출 조절에 적합한 방법이다.

본 발명의 약물 방출용 코팅 조성물의 제조 방법은 먼저, 유기 용매에 폴리에틸렌글리콜을 용해한다. 상기 폴리에틸렌글리콜로는 3000 내지 10000의 분자량을 갖는 것을 사용하는 것이 약물 방출 속도를 적당하게 조절할 수 있어 바람직하다.

이때, 유기 용매로는 폴리에틸렌글리콜을 잘 용해시키면서 인체에 무해한 용매는 어떠한 것도 사용할 수 있다. 유기 용매의 대표적인 예로는 테트라하이드로퓨란, 디메틸포름 아마이드 또는 디메틸 아세트아마이드를 사용할 수 있다.

이때, 상기 유기 용매의 사용량은 폴리에틸렌글리콜을 용해할 수 있고, 최종 생성물인 약물 방출 조성물을 스텐트에 도포할 수 있을 정도의 점도가 될 수 있을 정도의 양이지만 하면 되며, 특별한 제약은 없다.

상기 용액에 약물을 첨가한다. 첨가되는 약물로는 생물학적 면역 증강제, 항암제(아드리아마이신(adriamycin), 시스플라틴(cisplatin), 5-FU 등)을 사용할 수 있다.

이어서, 상기 혼합물에 폴리우레탄을 넣고 혼합하여 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제조한다.

이때, 폴리에틸렌글리콜과 폴리우레탄의 혼합 비율은 약물 방출에 있어서 매우 중요한 요소이다. 폴리에틸렌글리콜의 함량이 너무 높을 경우에는, 이 조성물로 제조된 스텐트를 인체에 삽입하였을 때, 유리되지 않고 폴리우레탄 매트릭스에 잔존하는 폴리에틸렌글리콜이 약물 입자의 방출을 저해하기 때문에 바람직하지 않다.

이를 고려한 가장 바람직한 폴리에틸렌글리콜과 폴리우레탄의 혼합 비율은 중량비로 폴리에틸렌글리콜 30 이하 : 폴리우레탄 70 이상이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 15 내지 25 : 폴리우레탄 85 내지 75 중량비이다. 폴리에틸렌글리콜과 폴리우레탄 비율이 상기 범위를 벗어나서, 폴리에틸렌글리콜의 함량이 증가하면, 폴리우레탄 피막의 강도가 약해져서 피막 형태를 유지할 수 없어 바람직하지 않다.

본 발명의 약물 조성물은 이외에도 일반적으로 약제학적으로 사용되는 수용성 전해질을 더욱 포함할 수도 있다.

이하에서는 본 발명에 따라 제조된 약물 조성물을 이용하여 스텐트를 제조하는 방법에 대하여 설명한다.

먼저, 형상기억합금이나 스텐인레스 강과 같은 탄성이 높고 내식성이 우수한 금속 와이어를 사용하여 스텐트 본체를 제작한다. 스텐트 본체는 다양한 형태로 제작될 수 있으며, 일반적으로 원통 형상으로 제조된다. 이러한 여러 가지 스텐트 본체의 형태 중에서 하나의 예를 도 2 및 도 3에 각각 나타내었다. 이하에는 도 2에 나타낸 스텐트의 본체의 구조에 대하여 보다 간략히 설명한다.

스텐트 본체는 크게 원통부(1)와 이동 방지부(5)로 이루어져 있다. 상기 원통부(1)는 일정한 내경을 갖고, 다수개의 금속 와이어가 나선형으로 엮여져 있다. 상기 이동 방지부(5)는 상기 원통부(1) 보다 큰 내경을 가지며 다수의 금속 와이어가 지그재그 형태로 연결되어 구부러진 원주 구조를 이룬다. 물론, 본 발명에서 사용가능한 스텐트 본체가 이러한 형상에 한정되는 것은 아니며, 원통부만으로 이루어진 스텐트 본체를 사용할 수도 있고, 원통부가 지그재그 형태로 구부러져 있는 형태 등 일반적인 스텐트 본체는 모두 사용할 수 있다.

도 2에 나타낸 도면에서, 이동 방지부를 갖지 않고 원통부(1)로만 이루어진 원통형 스텐트를 도 3에 나타내었다.

이상 설명한 바와 같이 제작된 스텐트 본체에 본 발명에 의하여 제조된 약물 방출 조성물을 코팅한다.

약물 방출 조성물을 스텐트 본체에 코팅하는 방법으로는 스텐트 본체를 액상의 약물 조성물에 담그었다가 꺼내는 침적법이나 액상의 약물 조성물을 스텐트 본체에 분사하는 분사법을 사용할 수 있다.

이러한 코팅 방법 이외에도 약리학적으로 허용가능한 코팅 공정을 모두 사용할 수 있다.

이어서, 약물 방출 조성물이 코팅된 스텐트를 건조하여, 약물 방출 조성물에서 용매를 제거한다. 스텐트를 건조하고 나면 스텐트의 표면에는 폴리우레탄, 폴리에틸렌글리콜 및 약물이 포함되어 있는 고분자 막인 코팅층이 형성된다. 즉, 금속 와이어로 이루어진 스텐트 본체 전체가 고분자로 피복되므로, 금속 와이어 부분이 생체학적 활성 물질을 포함하는 고분자 막으로 형성된다.

이와 같이 제조된 본 발명의 약물 방출 스텐트를 인체에 투여하면, 스텐트를 피복하고 있는 고분자 막인 코팅층에서 폴리우레탄은 체내에서 용해되지 않으므로 매트릭스 형태를 유지하고, 폴리에틸렌글리콜은 분해되어 유리되면서 폴리우레탄 매트릭스에 구멍을 형성하게 된다. 약물은 이러한 매트릭스내에서 확산되면서 체내로 방출된다.

약물 방출 속도는 사용된 폴리에틸렌글리콜이 분자량에 따라 변화되며, 고분자의 폴리에틸렌글리콜을 사용하면 폴리에틸렌글리콜과 폴리우레탄 고분자 사슬과의 얽힘(entanglement)이 일어나 방출 속도가 느려지며, 저분자 폴리에틸렌글리콜을 사용하면 얽힘 현상이 일어나지 않으므로 약물 방출 속도가 빨라지게 된다. 이와 같이, 폴리에틸렌글리콜의 분자량에 따라 약물 방출 속도를 조절할 수 있으므로, 사용하는 약물 및 환자의 상태에 따라 적당한 약물 방출 속도로 조절할 수 있다.

이하 본 발명의 바람직한 실시예 및 비교예를 기재한다. 그러나 하기한 실시예는 본 발명의 바람직한 일 실시예일 뿐 본 발명이 하기한 실시예에 한정되는 것은 아니다.

(실시예 1)

중량 평균 분자량이 8000인 테트라하이드로퓨란 700mg을 테트라하이드로퓨란 5.6g에 용해하였다. 이 용액에 약물인 OK432 5 바이알(vial, 14mg)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물에 폴리우레탄 4g을 첨가하고 마그네틱 교반기내에서 완전히 용해하여 코팅 조성물을 제조하였다. 이때, 테트라하이드로퓨란: 폴리우레탄의 중량 비율은 20 : 80(700mg:4g)이었다.

제조된 코팅 조성물의 점도를 점도기(viscometer)로 측정하면서 디메틸아세테이트를 첨가하여 비 혈관계 중재적 시술 재료의 표면에 코팅하기 적당한 점도로 맞추었다.

회전기(rotator)를 사용하여 스텐트의 표면에 균일하게 코팅하였다.

이어서, 코팅된 스텐트를 40℃ 오븐에서 24시간 건조시킨 후, 다시 진공 건조시켜 매트릭스에 남아있는 유기 용매를 제거하였다.

(실시에 2)

분자량이 3400인 폴리에틸렌글리콜을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

(실시에 3)

분자량이 10000인 폴리에틸렌글리콜을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

상기 실시예 1 내지 3의 방법으로 제조된 약물 방출 스텐트에서 약물 방출 실험을 실시하여, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에서 PEG는 폴리에틸렌글리콜을 말한다.

도 1에 나타낸 것과 같이, 폴리에틸렌글리콜 분자량과 기울기는 반비례 관계임을 알 수 있다. 즉, 분자량이 작은 것은 방출 속도가 큰 반면, 분자량이 10000인 경우는 방출 속도가 작음을 알 수 있다. 결과적으로 본 발명의 약물 방출 조성물을 이용하면 약물 방출 속도를 조절할 수 있음을 알 수 있다.

발명의 효과

상술한 바와 같이, 본 발명의 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 이용하여 약물 방출 스텐트를 제조하면, 약물 방출 속도를 조절할 수 있고, 면역 반응 등과 같이 균을 투여하는 분야에 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

폴리우레탄;

폴리에틸렌글리콜;

약물; 및

유기 용매

을 포함하는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 약물은 생물학적 면역 증강제 및 항암제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물에서 폴리우레탄 : 폴리에틸렌 글리콜의 혼합 비율은 85 내지 75 : 15 내지 25 중량비인 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물.

청구항 4.

금속 와이어로 형성된 원통 형상의 본체; 및

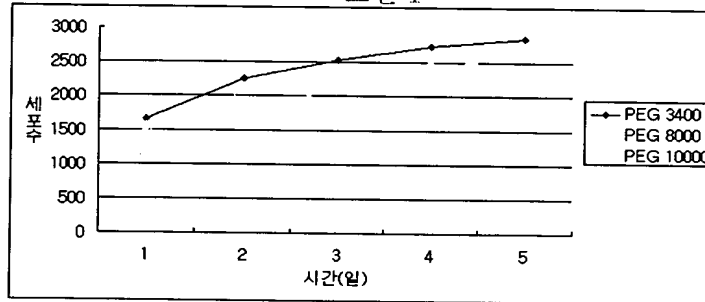
상기 본체에 코팅되고 약물, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리우레탄을 포함하는 코팅 층을 포함하는 약물 방출 스텐트.

청구항 5.

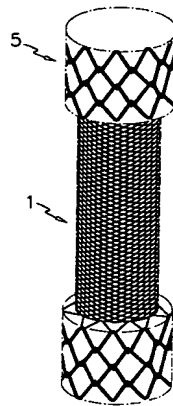
제 4 항에 있어서, 상기 약물은 생물학적 반응 증강제 및 항암제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약물 방출 스텐트.

도면

도면 1



도면 2



도면 3

